

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. Januar 2005 (20.01.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/004990 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61P 3/06, 3/10,
1/00, 9/00, 9/12, A61K 35/20, 31/19, 31/7016

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRAUSKOPF,
Jobst [DE/DE]; Am Mühlentbach 5, 29576 Barum (DE).
SOWADA, Christian [DE/DE]; Gjojenbark 31, 2284
Norderstedt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/007690

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. Juli 2004 (12.07.2004)

(74) Anwälte: HOFFMANN, EITL usw.; Arabellastrasse 4,
81925 München (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 31 202.1 10. Juli 2003 (10.07.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): S.K. ENTERPRISE GMBH [DE/DE]; Falkenried
88, 20251 Hamburg (DE).

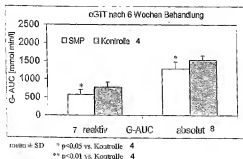
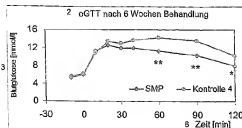
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: USE OF WHEY PERMEATE FOR THE TREATMENT OF METABOLIC SYNDROME

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON MOLKENPERMEAT ZUR BEHANDLUNG DES METABOLISCHEN SYNDROMS

1 Blutglukoseverlauf im oGTT und Glukose-
Überschreitungsflächen nach 6 Wochen Behandlung



1. BLOOD GLUCOSE CURVE IN THE OGTT AND THE GLUCOSE EXCESS AREA
AFTER 6 WEEKS OF TREATMENT
2. G-AUC AFTER 6 WEEKS OF TREATMENT
3. BLOOD GLUCOSE
4. CONTROL
5. TIME
6. TIME
7. REACTIVE
8. ABSOLUTE

(57) Abstract: The invention relates to the use of whey permeate, preferably sweet whey permeate and more preferably hydrolysed or partially-hydrolysed sweet whey permeate for the production of a pharmaceutical composition for prophylaxis or treatment of symptoms of metabolic syndrome, type-2 diabetes and secondary diseases, said composition being provided for a mammal.

(57) Zusammenfassung: Es wird die Verwendung von Molkepermeat, bevorzugt Süßmolkepermeat, noch bevorzugter hydrolysiertes oder teilhydrolysiertes Süßmolkepermeat zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe oder Behandlung von Symptomen des Metabolischen Syndroms, des Typ2-Diabetes und Folgeerkrankungen davon bei einem Säuger zur Verfügung gestellt.

WO 2005/004990 A1



PH, PI, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Verwendung von Molkenpermeat zur Behandlung des Metabolischen Syndroms

B E S C H R E I B U N G

Technisches Gebiet

Die vorliegende Erfindung betrifft die Behandlung des Metabolischen Syndroms oder des Typ 2-Diabetes. Ferner wird die Verwendung von Molkenpermeat zur Herstellung diätetischer und pharmazeutischer Zusammensetzungen zur Prävention und Behandlung von Symptomen des Metabolischen Syndroms oder des Typ 2-Diabetes offenbart.

Stand der Technik

Nach WHO-Kriterien sind 63 % aller Männer und 55 % aller Frauen in den industrialisierten Ländern übergewichtig. Ursache dieser bedenklichen Entwicklung ist die kalorische Überernährung mit Kohlenhydraten und Fetten bei weiterer Absenkung der täglichen Energieabgabe. Schon sehr kleine Differenzen in der täglichen Energiebilanz erzeugen über die Jahre einen großen kumulativen Effekt auf die Körpermasse. So führt 0,3 % Kalorienzufuhr pro Tag über dem Kalorienverbrauch zu einer Gewichtszunahme von 9.1 kg bei den 25 bis 55 Jahre alten Amerikanern. Die Übergewichtigen entwickeln häufig ein Metabolisches Syndrom (Reaven GM, Curr. Opin. Lipidol., 1997, 8 (1), S. 23-27).

Im Zusammenhang mit der Verwendung des Begriffs "Metabolisches Syndrom" sprechen Mediziner in der Regel vom sogenannten "tödlichen Quartett", das aus Übergewicht (Fettsucht), Bluthochdruck, erhöhtem Insulinspiegel und

Fettstoffwechselstörung besteht. In der Fachliteratur wird das Metabolische Syndrom auch als 1. Frühsyndrom oder "Prädiabetes" bezeichnet (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257 Aufl. (1994), S. 321).

Unter dem Begriff "Syndrom" versteht der Fachmann einen Symptomenkomplex; eine Gruppe von Krankheitszeichen (Symptomen), die für ein bestimmtes Krankheitsbild mit meist uneinheitlicher oder unbekannter Ätiologie bzw. Pathogenese charakteristisch sind.

Mit weiterer Verschlechterung des Metabolischen Syndroms entwickelt sich häufig ein Typ 2-Diabetes. Hervorstechendes Merkmal hierfür ist die Erhöhung des Blutzuckers. Des Weiteren begünstigen diese Erkrankungen ein erhöhtes Risiko von Folgeerkrankungen wie beispielsweise einer Arterienverkalkung. Weitere Gesundheitsrisiken die durch die pathologischen Veränderungen beim Diabetes bedingt sind, sind Augenleiden, Herz- und Gefäßerkrankungen, Schlaganfall, Herzinfarkt, Nierenerkrankungen etc.

In den vergangenen Jahrzehnten hat die Häufigkeit des Typ 2-Diabetes erheblich zugenommen. Das Statistische Bundesamt schätzt, dass derzeit rund vier Millionen Menschen in Deutschland betroffen sind. Andere Studien gehen jedoch von erheblich höheren Zahlen aus. Nach Schätzungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft, wird 2006 jeder 10 Einwohner Deutschlands vom Typ 2-Diabetes betroffen sein. Bei übergewichtigen Diabetikern sind zumeist auch die Blutfettspiegel (Cholesterin, Triglyzeride) und der Blutdruck erhöht.

Im Gegensatz zum Typ 1-Diabetes wird beim Typ 2-Diabetes zwar Insulin produziert. Dieses kann vom Körper jedoch nicht mehr richtig verwertet werden. Das Insulin wird in der Bauchspeicheldrüse gebildet und sorgt dafür, dass Glucose aus der Nahrung in die Zellen gelangt. Wenn dem Körper durch die

Nahrung Glucose zugeführt wird und der Blutzuckerspiegel im Blut ansteigt, wird vermehrt Insulin in das Blut abgegeben, um die Glucose in die Zellen zu befördern - der Blutzuckerspiegel sinkt dadurch wieder. Wenn der Körper das Insulin nicht mehr richtig auf das Insulin reagiert, werden die Zellen insulinresistent. Laut Roche Lexikon Medizin, 4. Auflage, Urban & Fischer Verlag, 1999, versteht man unter Insulinresistenz die starke Minderung oder das Ausbleiben der therapeutischen Insulinwirkung. Für das Entstehen einer Insulinresistenz gibt es drei Erklärungen. Erstens können IgG-Antikörper die biologische Wirksamkeit des Insulins hemmen und dadurch den Bedarf auf über 100 IE (Internationale Einheiten) täglich erhöhen. Zweitens kann es zu einer erhöhten enzymatischen Insulinspaltung kommen, oder drittens die Bindung des Insulins an seine Rezeptoren herabgesetzt sein. Als Folge gelangt nicht mehr ausreichend Energie in die Zellen, während der Blutzuckerspiegel hoch bleibt. Das führt dazu, dass die Bauchspeicheldrüse noch mehr Insulin ausschüttet, um den Blutzuckerspiegel zu senken. Durch die ständige Überproduktion von Insulin kommt es zu einer Erschöpfung der Insulin-produzierenden Beta-Zellen in der Bauchspeicheldrüse und schließlich zum Insulinmangel.

Heutzutage werden Typ 2-Diabetiker häufig mit oralen Antidiabetika behandelt. Hierzu zählen:

- a) Medikamente, die die Aufnahme von Kohlenhydraten verzögern, bspw. Alpha-Glukosidasehemmer,
- b) die Biguanide - eine Substanzgruppe, die sowohl die Zuckerresorption verzögern als auch die Zuckerneubildung in der Leber hemmen. Außerdem fördern die Biguanide die Aufnahme von Zucker in die Muskulatur und gleichzeitig bremsen sie den Appetit;

- c) Glitazone verbessern die Empfindlichkeit der Zellen für Insulin, wenn dieses noch produziert wird - hierdurch wird der Blutzuckerspiegel wirksam gesenkt;
- d) Glinide regulieren den Blutzucker nach einer Mahlzeit dadurch, dass sie über einen speziellen Mechanismus die kurzfristige Insulinfreisetzung aus den Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse anregen,
- e) Sulfonylharnstoffe, die die Blutzucker-Schwelle absenken, ab der die Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse Insulin freisetzen.

Neben den oralen Antidiabetika kann es notwendig werden, dass dem Patient Insulin zugeführt wird. Hierbei werden individualisierte Therapieformen durchgeführt, die auf die Bedürfnisse der Patienten zugeschnitten sind.

Die Behandlung des Metabolischen Syndroms beruht im wesentlichen darauf, dass die Patienten durch eine Ernährungsumstellung und vermehrte Bewegung eine Gewichtsabnahme erreichen. Oft sind jedoch zusätzlich Medikamente zur Blutdruck-, Blutzucker- und Blutfettsenkung notwendig. Schätzungen hinsichtlich der Kosten, die jährlich in den USA durch direkte Aufwendungen und indirekte Kosten durch den Produktivitätsverlust durch die oben genannten Behandlungsformen anfallen, belaufen sich auf insgesamt 98 Milliarden Dollar - bei steigender Tendenz.

Deshalb ist es notwendig, Mittel und Wege zur Prävention und Behandlung des Metabolischen Syndroms oder des Typ 2-Diabetes zur Verfügung zu stellen. Des weiteren werden Mittel zur Verhinderung oder Verzögerung der Verschlechterung der Symptome sowie zu deren Linderung oder Heilung benötigt. Insbesondere wird eine verbesserte Behandlung des Metabolischen Syndroms benötigt, um so einer weiteren Progression in den Typ 2-Diabetes entgegen zu wirken.

Unter dem Begriff "Prävention" wird folgend verstanden, dass das Entstehen eines Symptoms oder einer Erkrankung verhindert wird. Unter dem Begriff "Behandlung" wird nachfolgend jede Form einer Behandlung zur Verbesserung der Krankheitssymptome, der Verzögerung der Progression der Krankheit, der Regression der Krankheit oder der Linderung der Krankheitssymptome verstanden.

Beschreibung der Figuren

Die folgenden Figuren zeigen die Ergebnisse von Tierversuchen mit Süßmolkepermeat zur Ermittlung verschiedener Parameter, die für Symptome des Metabolischen Syndroms oder des Diabetes relevant sind.

Figur 1 zeigt die Futteraufnahme und Trinkmenge im Beobachtungszeitraum von 6 Wochen bei Süßmolkepermeat (SMP)-behandelten Tieren und deren Kontrollen.

Figur 2 zeigt die Entwicklung der Körpermasse und den Blutglucoseverlauf im Beobachtungszeitraum bei Süßmolkepermeat (SMP)-behandelten Tieren und deren Kontrollen.

Figur 3(a) stellt die Konzentration von nicht veresterten Fettsäuren (NEFA; non-esterified-fatty-acids) und von Insulin im Blut der Versuchstiere vor Behandlungsbeginn, nach 3 Wochen und nach 6 Wochen Behandlung mit oder ohne SMP dar.

Figur 3(b) stellt die Konzentration von Gesamt- und HDL-Cholesterol im Blut der Versuchstiere vor Behandlungsbeginn, nach 3 Wochen und nach 6 Wochen Behandlung mit oder ohne SMP dar.

Figur 3(c) stellt die Konzentration von LDL-Cholesterol und Triglyzeriden im Blut der Versuchstiere vor

Behandlungsbeginn, nach 3 Wochen und nach 6 Wochen Behandlung mit oder ohne SMP dar.

Figur 3(d) stellt die Konzentration an C-reaktivem Protein im Blut der Versuchstiere vor Behandlungsbeginn, nach 3 Wochen und nach 6 Wochen Behandlung mit oder ohne SMP dar.

Figur 3(e) stellt die Leukozytenzahl der Versuchstiere im Behandlungszeitraum von 6 Wochen bei Behandlung mit oder ohne SMP dar.

Figur 4(a) stellt den Blutglukoseverlauf im oralen Glucose-Toleranz-Test (oGTT) und die Glukoseüberschreitungsflächen vor Behandlungsbeginn dar.

Figur 4(b) stellt den Verlauf der Serum-Insulinkonzentration im oGTT und die Insulin-Überschreitungsflächen vor Behandlungsbeginn dar.

Figur 5(a) stellt den Blutglukoseverlauf im oGTT und die Glukoseüberschreitungsflächen nach 3 Wochen Behandlung dar.

Figur 5(b) stellt den Verlauf der Serum-Insulinkonzentration im oGTT und die Glukoseüberschreitungsflächen nach 3 Wochen Behandlung dar.

Figur 6(a) stellt den Blutglukoseverlauf im oGTT und die Glukoseüberschreitungsflächen nach 6 Wochen Behandlung dar.

Figur 6(b) stellt den Verlauf der Serum-Insulinkonzentration im oGTT und die Glukoseüberschreitungsflächen nach 6 Wochen Behandlung dar.

Figur 7 stellt das Blutglukose- und Laktat-Tagesprofil vor Behandlungsbeginn dar.

Figur 8 stellt das Blutglukose- und Laktat-Tagesprofil nach 6 Wochen Behandlung dar.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Es wurde überraschend gefunden, dass die Verabreichung von Molkenpermeat an Tiere, die als Modell für das Metabolische Syndrom und den Typ 2-Diabetes anerkannt sind, zur Verhinderung der Glucoseintoleranz und der Verhinderung der Insulinresistenz sowie zu einer Verminderung der Triglycerid-Konzentration im Serum führt.

Erfindungsgemäß wird somit eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verfügung gestellt, die Molkenpermeat umfasst. Diese pharmazeutische Zusammensetzung wird zur Prophylaxe, Behandlung oder Verhinderung der Hypertriglyceridämie, der Glucoseintoleranz und der Insulinresistenz beim Metabolischen Syndrom oder dem Typ 2-Diabetes sowie bei daraus entstehenden Folgeerkrankungen bei Säugern, bevorzugt beim Menschen, verwendet.

Beispiele für Folgeerkrankungen, die mit dem Metabolischen Syndrom oder dem Diabetes einhergehen, sind Gefäßerkrankungen, Koronarinsuffizienz, arterielle Verschlusskrankheiten, Mykardinfarkt, Xanthomen, Bauchbeschwerden, Milz-Leber-Vergrößerung, Pankreatitis, Netzhaut-Lipämie, und/oder Schlaganfall.

Molke fällt bei der Käseherstellung aus Milch an. Erfindungsgemäß kann Kuhmilch, Ziegenmilch, Schafsmilch, Büffelmilch und Kamelmilch zur Molkegewinnung verwendet werden, nachdem das in der Milch vorhandene Casein ausgefällt wurde. Nach Art der Gewinnung unterscheidet man Süßmolke, die als Milchserum nach enzymatischer Ausfällung von Casein durch Labferment entsteht, und Sauermolke, die nach Abtrennung des Caseins durch Säurefällung gewonnen wird. Die pH-Wert-Grenze zwischen Süß- und Sauermolke ist nicht ganz scharf umrissen

und liegt allgemein über bzw. unter einem Bereich von 5,6 bis 5,9. Bevorzugt wird im Zusammenhang dieser Erfindung Süßmolke verwendet.

Die erfindungsgemäß verwendete Molke enthält alle wasserlöslichen Komponenten der Milch, sofern diese nicht durch Lab oder Säure ausgefällt werden. In einer besonderen Ausführungsform wird Süßmolke verwendet, die ca. 4,9% Lactose, 0,8% Protein, 0,5% Mineralstoffe, 0,2% Milchfett und 0,2% Milchsäure enthält.

Aus Molke kann mittels Ultrafiltration (Membranverfahren, mittlere Porengröße: 25 bis 100 kDalton) das Molkeneiweiß abgetrennt werden. Diese "entweißte" Molke besteht zu etwa 95% aus Wasser und kann durch Sprühtrocknen zu einem Pulver weiterverarbeitet werden kann. Dieses Pulver wird hier als Molkenpermeat bezeichnet. In der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Molkenpermeat bevorzugt, das aus Süßmolke gewonnen wurde. Die darin durchschnittlich enthaltenen Bestandteile sind 84.9% Lactose, 4.5% Protein, 0.1% Fett und 7.5% Mineralstoffe. Beim Rest handelt es sich um nicht-abgetrenntes Wasser. Bei diesen Mengenangaben handelt es sich um Durchschnittswerte, die je nach Herstellungsweise um 5-10% (relativ) variieren können. Molkenpermeat kann als solches, oder nach (Teil-)Hydrolyse der Lactose verwendet werden. Bevorzugte Darreichungsformen der Molke sind Sirups oder Pulver, aber auch andere Darreichungsformen sind möglich.

Erfindungsgemäß wird die Süßmolke sowohl hydolysiert als auch teilhydrolysiert verwendet.

In einer weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsform hat sich eine Mikroverkapselung der pharmazeutischen Zusammensetzung, die Molkenpermeat umfasst, als besonders vorteilhaft erwiesen. Die Mikroverkapselung kann wie unter anderem in den Patent-Offenlegungsschriften DE 198 54 749 A1 und DE 100 08 880 A1 und dem Gebrauchsmuster DE 296 23 285 U1

beschrieben, erfolgen. Dabei wird die Verbindung zum Beispiel in einer Hülle aus einem Polysaccharid, wie z.B. Alginat, fest eingeschlossen. Damit der möglicherweise unverdauliche Hüllstoff eine Freisetzung der Verbindung nicht verhindert und dadurch eine ernährungsphysiologische Nutzung durch den Organismus unmöglich macht, kann eine verdauliche Komponente, wie z.B. Stärke der Umhüllung beigefügt werden. Durch geschickte Wahl und/oder Kombination der löslichen und unlöslichen Umhüllungskomponenten kann so die Abgabe der mikroverkapselten pharmazeutischen Zusammensetzung in verschiedenen Bereichen des Verdauungstrakts gezielt gesteuert werden. Eine abgestufte Freisetzung im Darm, z.B. eine Freisetzung von 50 bis 80 Gew.-%, bevorzugt von 60 bis 70 Gew.-%, insbesondere von 62,5 Gew.-% im Dünndarm, und eine Freisetzung von 20 bis 50 Gew.-%, bevorzugt von 30 bis 40 Gew.-%, insbesondere von 62,5 Gew.-% im Dickdarm ist ein mögliche Art der gezielten Freisetzung. Ein weiterer vorteilhafter Effekt kann durch eine verlängerte Haltbarkeit durch Schutz der verkapselten Verbindung z.B. vor Umwelteinflüssen erzielt werden.

Die Verwendung des Begriffs Süßmolke oder Süßmolkepermeat schließt auch alle Stoffe ein, die daraus gewonnen werden können. Das sind Proteine, Zucker und deren Bestandteile sowie Mineralstoffe.

Des weiteren wird die Verwendung von Süßmolkepermeat bevorzugt aus dem die Lactose teilweise oder ganz entfernt wurde. Dieses Süßmolkepermeat wird im Zusammenhang mit dieser Erfindung als Lactose-reduziertes Süßmolkepermeat bezeichnet. Lactose-reduziertes Süßmolkepermeat enthält normalerweise ca. 85 % an Lactose, die jedoch daraus zur weiteren Verwendung gewonnen werden kann. Übrig bleibt daher Lactose-reduziertes Süßmolkepermeat, dass zwischen 0.1 und 80 %, bevorzugt zwischen 1 bis 50 %, noch bevorzugter zwischen 5 und 25 % an Lactose enthält. Besonders bevorzugt ist Lactose-

reduziertes Süßmolkepermeat, dass noch 10 bis 20 % an Lactose enthält.

Die vorliegende Erfindung stellt ferner ein Präparat zur Verfügung welches die folgenden Wirkungen hat, wie auch in den folgenden Beispielen gezeigt wird:

- Senkung des Seruminulinspiegels,
- Verhinderung des Entstehens einer Glucoseintoleranz,
- Verhinderung einer Insulinresistenz,
- Senkung des Inselvolumens der Bauchspeicheldrüse,
- Verringerung des Volumens der β -Zellen im Pankreas,
- Verhinderung der Neogenese von β -Zellen im Pankreasgangepithel,
- Verhinderung der Entwicklung von Hyperinsulinismus,
- Verhinderung einer Pankreasentzündung (Pankreatitis) oder einer Insel- und/oder β -Zell-selektiven Entzündung (Insulitis).

Ein weiteres Ziel ist die Verwendung von Molkenpermeat, zur Prävention und/oder Behandlung des Typ 2-Diabetes, vor allem zur Verzögerung der Progression der Erkrankung, bevorzugt zur Verbesserung von deren Symptomatik.

Es wurde erfindungsgemäß überraschend gefunden, dass es für den Hyperinsulinismus ein morphologisches Korrelat gibt. Das bedeutet, dass es zu einer Vermehrung des β -Zellvolumens, dem Auftreten kleiner β -Zellhaufen im exokrinen Pankreas, dem Nachweis von β -Zellen im Pankreasgangepithel (Hinweis auf eine Neogenese) und eine Erhöhung der Mitoserate der β -Zellen kommt. Dieses morphologische Korrelat spricht für erhöhte Anforderungen an dieses Organ, die partiell durch eine Zellvermehrung kompensiert werden, um beispielsweise die übermäßige metabolisierbare Energie zu verwerten.

Es wurde erfindungsgemäß außerdem unerwartet gefunden, dass die Verabreichung von Molkenpermeat zu einer Verhinderung des Anstiegs des β -Zellvolumens führt, und dass diese Substanzen

zu einer Verringerung des Inselvolumens im Pankreas führen. Die Verabreichung der pharmazeutischen Zusammensetzungen und Präparate dieser Erfindung für diese Zwecke ist daher bevorzugt

Es wurde erfindungsgemäß bevorzugt, dass die Verwendung von Molkenpermeat zu einer Senkung der Blutfettwerte führt, insbesondere zu einer Senkung der Triglyceridkonzentration.

Des weiteren wurde überraschenderweise herausgefunden, dass eine Behandlung mit Molkenpermeat bei alleiniger oder kombinierter Anwendung mit weiteren wirksamen Substanzen zu einer teilweise signifikanten Senkung der Seruminsulinspiegel führte. Diese wirksamen Substanzen sind Alpha-Glukosidase-Hemmer, Biguanide, Glitazone, Sulfonylharnstoffe, Glinide oder Insulin. Die Verwendung von Molkenpermeat sowie die Verwendung von Präparaten, die neben dem Molkenpermeat noch weitere Wirkstoffe enthalten, wird ebenfalls im Rahmen dieser Erfindung zur Verfügung gestellt, solange die weiteren wirksamen Substanzen keinen negativen Einfluss auf die Wirkung des Molkenpermeats ausüben.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird das Molkenpermeat zur Prävention oder Behandlung des Metabolischen Syndroms oder des Typ 2-Diabetes aus der Milch von Rindern, Ziegen, Schafen, Büffeln, Kamelen oder anderen Milch gebenden Tieren gewonnen.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform ist darauf ausgerichtet, dass die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen oder Präparate, die Molkenpermeat enthalten, in Form von Nahrungsergänzungsmitteln vorliegen. Auch dabei ist die Verwendung von (teil-)hydrolysiertem Süßmolkepermeat bevorzugt.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird Molkenpermeat zur Herstellung von diätetischen und/oder

angereicherten Nahrungsmitteln verwendet, die geeignete pharmazeutisch annehmbare Zusatzstoffe umfassen. Beispiele für Zusatzstoffe sind dem Fachmann bekannte Farbstoffe, Geschmacksverstärker, Konservierungsmittel, Bindemittel, oder Füllstoffe.

Erfindungsgemäß können die oben genannten Substanzen auch zur Herstellung von Nahrungsmitteln, zum Beispiel diätetischen Nahrungsmitteln und/oder Nahrungsergänzungsmitteln verwendet werden, wodurch diese die Eigenschaft erhalten, das Metabolische Syndrom oder die Progression des Typ 2-Diabetes zu verhindern und/oder die Symptome dieser Indikationen zu lindern oder zu heilen. Beispiele für solche Nahrungsmittel sind Milchprodukte oder Fruchtsäfte, die mit erfindungsgemäßen Zusammensetzungen angereichert sind, aber auch andere Nahrungsmittel sind denkbar.

Bei der Behandlung und Prävention von Symptomen des Metabolischen Syndroms und des Typ 2-Diabetes mit Hilfe Molkenpermeat enthaltender Zusammensetzung oder Präparate wird die Dosierung je nach Krankheitsindikation, Alter, Gewicht und Geschlecht der zu behandelnden Person gegebenenfalls individuell variiert.

Die Konzentration der erfindungsgemäßen Molkenpermeat enthaltenden Zusammensetzungen oder Präparate in diätetischen und/oder angereicherten Nahrungsmitteln kann in Abhängigkeit vom ausgewählten geeigneten Zusatzstoff und/oder Trägerstoff variieren, wobei insbesondere Rücksicht auf die organoleptischen Eigenschaften des Endprodukts genommen wird.

Des weiteren können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in einem Kombinationspräparat zur Prävention oder Behandlung von Symptomen des Metabolischen Syndroms und des Typ 2-Diabetes enthalten sein. Besonders bevorzugt enthält ein Kombinationspräparat neben den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eine oder mehrere der folgenden Substanzen:

Alpha-Glukosidasehemmer, Biguanide, Glitazone, Glinide, Sulfonylharnstoffe. Die Verabreichung der Kombinationspräparate kann ebenfalls individuell an die Bedürfnisse des Patienten angepasst werden. Erfindungsgemäß können diese Kombinationspräparate einzeln in 2 oder mehr Einzeldosierungen oder zusammen verabreicht werden.

Besonders bevorzugt ist außerdem die Verwendung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung zur Herstellung eines Medikaments, bevorzugt zur Linderung oder Verhinderung der Symptome des Metabolischen Syndroms und der Behandlung und Verhinderung des Entstehens von Typ 2-Diabetes, der Verhinderung von deren Progression sowie von Folgeerkrankungen, die durch das Metabolische Syndrom oder den Diabetes entstehen können.

Die Verwendung der erfindungsgemäßen Kombinationspräparate oder Medikamente zur Linderung/Prävention von Symptomen des Metabolischen Syndroms und des Typ 2-Diabetes sind insbesondere auf die Anwendung am Menschen ausgerichtet, aber die Behandlung anderer Säugetiere wie Hunde, Katzen, Pferde, Schafe, Kühe oder Schweine etc. ist ebenfalls in den Schutzbereich eingeschlossen.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen und Präparate werden besonders bevorzugt zur Bekämpfung/Prävention des Wachstums von β -Zellen im Pankreas, der Vermehrung von β -Zellen im Pankreas, dem Anstieg des β -Zell- bzw. Inselvolumens oder der Pankreatitis bei einem Säugetier, insbesondere dem Menschen, verwendet.

Des weiteren ist es besonders bevorzugt, dass die Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen oder Präparate zu einer Senkung des Seruminsulinspiegels führt.

Ferner wird bevorzugt, dass durch die Gabe der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen oder Präparate das

Entstehen einer Glucoseintoleranz verhindert wird, oder dass diese gelindert wird.

Bevorzugt wird außerdem, dass die Verabreichung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen oder Präparate zu einem verzögerten Anstieg der morgendlichen Hyperglykämie führt.

Weiterhin wird besonders bevorzugt, dass das Konsumieren der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen oder Präparate zu einer Senkung der Blutfettwerte führt, insbesondere der Senkung der Konzentration an Triglyceriden, jedoch ist eine Beeinflussung anderer Blutfette ebenfalls in den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung einbezogen.

Erfindungsgemäß wird den pharmazeutischen Zusammensetzungen oder Präparaten, die Molkenpermeat umfassen, kein Calciumlactat hinzugegeben.

Von einer Hypertriglyceridämie (Hyperlipämie) spricht man bei einem erhöhten (> 160 mg/100ml) Triglyceridgehalt im Blutserum. Dieser Zustand kann eine Rolle bei der Entstehung von Arterienerkrankungen und der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit spielen (Vega und Grundy, Adv. Exp. Med. 243, 311 (1989)). Zusätzlich ist eine schwere Hypertriglyceridämie (> 1.000 mg/dl) mit Chylomicronämie verbunden und sie ruft akute Pankreatitis hervor (siehe K. Soergel, Acute Pancreatitis, in Gastronintestinal Disease 91, 3. Ausgabe (Sleisenger, M.H. und Fordtran, J.S., Hrsg.), W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pa., 1983, S. 1462-1485; und Brown, M.S. und Goldstein, J.L., Drugs used in the Treatment of Hyperlipoproteinemias, in Goodman and Gillman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics 34, 7. Ausgabe, (Macmillan Publishing Co., New York, 1985, S. 827-845). Ernsthafte Erhöhungen der Chylomicrone rufen auf direktem Weg eine Pankreatitis hervor, die durch Triglyceridverringierung verhindert werden könnte (U.S. Department of Health and Human Services, NIH-Publication Nr. 89-2925, S. 74-77, Jänner 1989,

"Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults"). Es hat sich außerdem gezeigt, dass das Risiko eines Schlaganfalls bei Patienten mit koronaren Herzkrankheiten durch Verringerung des Triglyceridgehalts im Plasma vermindert werden kann (D. Tanne, et al.; Circulation 2001, 104, 2892-2897). Weiterhin ist bei Typ 2-Diabetikern die Lebenserwartung gegenüber Nichtdiabetikern um ein Drittel verkürzt. Dies steht vermutlich in direktem Zusammenhang mit einem erhöhten Triglyceridspiegel (Diabetes Care; 2001- 24, 1335-1341). Es ist daher wünschenswert im Rahmen der Behandlung von Symptomen des Metabolischen Syndroms und des Typ 2-Diabetes auch ein Verfahren zur Verringerung von Plasmatriglyceriden bei Patienten mit Hypertriglyceridämie bereitzustellen.

Besonders bevorzugt ist die Verabreichung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen oder Präparate auf oralem Wege, aber auch andere Darreichungsmöglichkeiten sind in den erfindungsgemäßen Schutzbereich einbezogen, z.B. parenteral, intravenös, etc.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform werden Bestandteile der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen oder Präparate verabreicht, um die Symptome des Metabolischen Syndroms oder des Typ 2-Diabetes zu verhindern, bzw. um diese zu lindern oder zu heilen.

Die Konzentration an Molkenpermeat in einem pharmazeutischen oder Nahrungsergänzungsmittelpräparat liegen zwischen 0,01% und 99,99%, bevorzugt zwischen 0,1 und 99,9%, bevorzugter zwischen 1 und 99%, insbesondere bevorzugt zwischen 1 und 80%, noch bevorzugter zwischen 10 und 80%, am meisten bevorzugt zwischen 10 und 50% bezogen auf das Gesamtgewicht des Nahrungsergänzungsmittels und/oder des pharmazeutischen Präparats.

Die erfindungsgemäßen Nahrungsergänzungsmittel, bzw. die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparate können ein oder mehrmals täglich eingenommen bzw. verabreicht werden, z.B. morgens, mittags, abends, zusammen, vor oder nach den Mahlzeiten, aber auch andere Darreichungsschemata sind vorstellbar.

Die Erfindung wird im Folgenden durch Experimente näher erläutert, welche nicht den Bereich der Erfindung weiter einschränken sollen.

Experimenteller Teil

Tiermodelle/Prüfsysteme

Als Tiermodell zur Untersuchung der Wirkung auf die eingeschränkte Glucosetoleranz, den gestörten Fettstoffwechsel, auf Risikomarker kardiovaskulärer Veränderungen und Entzündungsparameter wurden Zucker-Ratten eingesetzt.

Die Zucker-Ratte ist als Spontanmutation im 13M Stamm von Theodore und Lois Zucker im Laboratory of Comparative Pathology in Stow, Massachusetts (Phänotyp fa = fatty), die zum sogenannten "obese"- bzw. "fatty"-Phänotyp führte, entstanden. Beide Begriffe kennzeichnen Ratten, die übergewichtig und fettstüchtig sind.

Die Zucker-Ratte entwickelt schon frühzeitig eine Hyperphagie, woraus ein rapider Anstieg der Körpermasse (Übergewicht) resultiert. Schon im Alter von 5 bis 6 Wochen kommt es zum Entstehen von Hypertriglyceridämie, Hyperlipämie, Insulinresistenz, was mit der Entwicklung von Glucoseintoleranz und Hyperinsulinämie einhergeht. Im Alter von 12 Wochen wird die Glucosetoleranzstörung manifest und es kann zur Entwicklung einer Hyperglykämie und damit zur Manifestation eines Typ 2-Diabetes ähnlichen Krankheitsbildes

Typ 2-Diabetes gehen in diesem Tiermodell mit histopathologischen Veränderungen der Pankreatischen Inseln einher. Darüber hinaus wurden in diesem Tiermodell auch Veränderungen des Herz-Kreislauf-Systems berichtet. So wurde bei 5 bis 7 Monate alten Tieren eine Erhöhung des Blutdrucks gemessen (Yoshioka, *Metabolism* Vol. 42 (1), 1993, S. 75 bis 80).

Die Untersuchungen des Einflusses von Molkenpermeat zur Bekämpfung des metabolischen Syndroms wurden an sogenannten WOK.W-Ratten durchgeführt. Die WOK.W-Ratte ist ein Tiermodell, das eine polygenetische Störung vererbt und fast alle Symptome des Metabolischen Syndroms entwickelt, wobei die männlichen Tiere diese Symptome stärker exprimieren. Die spezifischen Eigenschaften der WOK.W-Ratten sind zum Beispiel beschrieben in:

- P.Kovacs et al., *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 1997, 827, 94-99;
- P.Kovacs et al., *Biochem.Biophys.Res.Comm.*, 2000, 660-665;
- J.van den Brandt et al., *Int.J.Obesity*, 2000, 24, 1618-1622;
- J.van den Brandt et al., *Metabolism* 49, 2000, 1140-1144.

Dieses Modelltier ist dafür geeignet, eine exogene Modulierung in Form einer Interventionsstudie bei der Untersuchung des Metabolischen Syndroms vorzunehmen, zumal vorläufige Untersuchungen belegen, dass die Erkrankungsinzidenz beispielsweise durch eine fettreiche Ernährung verändert werden kann.

Tierhaltung:

Die Tiere wurden unter Semi-Barrier-Bedingungen unter einem 12:12 h Licht-Dunkel-Rhythmus (Licht von 06:00 bis 18:00 Uhr) gehalten. Der Zugang zu Futter (RM-Standard-Diät, Sniff, Soest, Deutschland) und Tränkwasser waren ihnen ständig möglich.

Tabelle 1: Verabreichungsmenge der jeweiligen Substanzen:

Testsubstanz	Dosis	Applikation
Süßmolke-Permeat (SMP)	25 g/l; entsprechend etwa: 1,5 g/kg/Tag	Gelöst in angesäuertem Tränkwasser
Kontrolle		Angesäuertes Tränkwasser

Substanzapplikation

Die Substanzen wurden in angesäuertem Tränkwasser gelöst (25 g/l) und den Tieren ad libitum an Stelle des angesäuerten Tränkwassers ohne Zusatz angeboten. Die Kontrollgruppe erhielt reines angesäuertes Tränkwasser (pH: 2,65) Leitungswasser wird in der Versuchstierhaltung zur Keimminderung mit Salzsäure angesäuert). Die Trinkmenge wurde täglich bilanziert und das Tränkwasser stets frisch angesetzt.

Analytische Verfahren

- Die Blutglucose- sowie die Laktat-Konzentration wurden mittels Glucoseanalyzer (Super GL Ambulance, Ruhrtal Labortechnik, Deutschland) gemessen.
- Die Bestimmung der Konzentration des immuno-reaktiven Insulins (IRI) erfolgte mittels Ratten-Insulin spezifischem Radio-Immuno-Assay (Linco Research, Inc.; USA).
- Die Bestimmung von Gesamtcholesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol und Triglyzeriden erfolgte photometrisch.
- Das C-reaktive Protein wurde turbidimetrisch bestimmt.
- Die Bestimmung der Leukozytenzahl erfolgte mittels Zählkammermethode.

Auswertungs-Verfahren:

- Darstellung der Blutglucose- und Insulin-Verläufe im oralen Glucosetoleranztest oGGT vom Zeitpunkt -10 min vor Glucosegabe bis 120 min danach. Die Mittelwertskurven für die Untersuchungsgruppen wurden für den jeweiligen Behandlungszeitpunkt für jeden Parameter dargestellt. Zur Beurteilung der physiologischen und der Behandlungs-Effekte wurden für die einzelnen Parameter die reaktiven und absoluten Überschreitungsflächen, entsprechend Studienprotokoll für Blutglucose und Insulin berechnet (G-AUC und I-AUC von 0-120 min: Figuren 4(a) und (b), 5(a) und (b), 6(a) und (b)).
Dazu erfolgte die Dokumentation der Daten der Blutglucose- bzw. Insulinkonzentrationen in Abhängigkeit vom Abnahmezeitpunkt. Die reaktive Fläche wurde wie folgt berechnet:

- absolute Fläche: F_a = Fläche unter der Kurve der (absolute AUC, area Blutglucose- bzw. Insulinkonzentration under curve) in Abhängigkeit von der Zeit (0-120 min)
- reaktive Fläche: F_r = $F_a - t \cdot y_0$ (t= Gesamtdauer des Versuches, y_0 = basale Konzentration von Blutglucose- bzw. Insulinkonzentration)

Erläuterung zur Berechnung am Beispiel der Blutglucosekonzentration:

Bei einer Gesamtdauer des Versuchs von 120 min und den im Versuchsdesign festgelegten Abnahmezeitpunkten -10, 0, 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120 werden die absoluten Flächen von 0 bis 120 min wie folgt berechnet:

$$F_a = (10y_0 + 20y_{10} + 20y_{20} + 20y_{30} + 30y_{40} + 50y_{60} + 60y_{90} + 30y_{120}) / 2$$

$$F_r = F_a - 120y_0$$

Maßeinheiten: G-AUC in mmol x min/l

I-AUC in ng x min/ml

- Paarvergleich: Es wurde die Differenz zwischen Test- und Kontrollsituation gebildet und mittels t-Test geprüft, ob diese von 0 verschieden ist ($p < 0,05$).
- Mittelwertsvergleich mittels t-Test.
- Ausreißertest nach "Verfahrensbibliothek: Versuchsplanung und -auswertung, Band 1, Berlin 1978, Rasch D. u.a., S. 408

Vorgehensweise/Versuchsdesign:

Die Zucker-Ratten wurden im Alter von ca. 14 Wochen eingestallt und nach einer Woche Adaptation wurde mit den Untersuchungen begonnen. Im Alter von 15 Wochen erfolgte zunächst eine Charakterisierung der Tiere hinsichtlich Glucose- und Fettstoffwechselparametern (u.a. Blutglucose, Serum-Insulin-, Cholesterol-, und Triglyzeridkonzentration), Glucosetoleranz (mittels oralem Glucosetoleranztest) sowie Entzündungsmarkern (Leukozytenzahl und C-reaktives Protein). Die dazu erforderlichen Blutproben wurden aus der Schwanzvene entnommen. Danach wurde mit der Behandlung begonnen. Die Bestimmung von Blutglucosekonzentration, Körpermasse, Leukozytenzahl und Futteraufnahme erfolgte kontinuierlich in wöchentlichen Abständen. Die Tränkwasseraufnahme wurde täglich bilanziert. Nach 2 und 6 Wochen Behandlung wurden erneut Glucose- und Fettstoffwechselparameter gemessen sowie die Glucosetoleranz bestimmt.

Zur Bestimmung der Glucosetoleranz wurden nach nächtlichem Futterentzug Glucosetoleranztests durchgeführt. Dabei wurden im Zeitraum von 10 min vor Glucoseapplikation (per Schlündelsonde) bis 120 min nach Glucosegabe (2g/kg) Blutproben zur Bestimmung von Blutglucose (Abnahmezeiten:

-10, 0, 10, 20, 30, 40, 60, 90 und 120 min) und Insulinkonzentration (Zeitpunkt der Abnahmen: 0, 20, 40, 60, 90 und 120 min) entnommen. Vor Beginn sowie nach 6 Wochen Behandlung wurde ein Tagesprofil (3h Intervall) der Blutglucose- und Lactatkonzentration erstellt. Nach Abschluss der regulären Beobachtungszeit von 43 Tagen wurde auch nach Durchführung der abschließenden oralen Glucosetoleranztests bis zur Aufarbeitung am 62./63. Behandlungstag das Behandlungsregime beibehalten. Die Tötung der Tiere erfolgte mittels Narkose-Überdosierung. Nach Narkoseeintritt wurden die Pankreata entnommen und in Bouin's-Lösung für die anschließende histologische Untersuchung fixiert und aufbewahrt.

Probenaufbewahrung:

Alle Serumproben wurden bis zur Analytik in der Tiefkühltruhe bei -20°C gelagert.

Ergebnisse:

Nachfolgeuntersuchungen

Futter- und Trinkwasseraufnahme

- Obwohl die Trinkmenge bei Tieren der mit SMP behandelten Gruppe leicht erhöht waren (Fig. 1), ist die tägliche aufgenommene Menge an Kalorien in allen Gruppen vergleichbar (Fig. 1a). In der täglichen Futteraufnahme unterscheiden sich die Gruppen nicht signifikant (Fig. 1). Die kalkulierte Energieaufnahme am 42. Behandlungstag betrug:

SMP-Gruppe: 87,6 ± 6,6 kcal/24h

Kontrolle: 87,9 ± 25,5 kcal/24h

Unterschiede zwischen den Gruppen ließen sich nicht sichern.

Körpermasseentwicklung

- Die Behandlungsgruppen unterscheiden sich in ihrer Körpermasseentwicklung nicht (Fig. 2)

Verlauf von Blutglucose und Insulin

- Vor Behandlungsbeginn, d.h. im Alter von 15 Wochen, waren Blutglucosekonzentration (Fig. 2), Insulinkonzentration (Fig. 3a) der Tiere in den Untersuchungsgruppen vergleichbar. Während die morgendliche Blutglucose in der Kontrollgruppe nach Behandlungsbeginn weiter anstieg, wie im Altersverlauf in diesem Tiermodell erwartet, blieb dieser Anstieg in der SMP Gruppe weitgehend aus.
- Die Insulinkonzentration (Fig. 3a) in der mit SMP behandelten Gruppe fielen mit zunehmender Behandlungsdauer im Vergleich zum Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn ab (n.s.). Die Insulinkonzentrationen blieben auf unverändertem Niveau (Kontrolle).

Fettstoffwechselparameter

- Die Konzentrationen der nicht veresterten Fettsäuren blieben im Beobachtungszeitraum unverändert. Es gab keine Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen (Fig. 3a).
- Im Vergleich zur Kontrollgruppe stiegen die Cholesterolkonzentrationen im Beobachtungszeitraum im Gegensatz zu der SMP-Gruppe an (n.s., Fig. 3b)
- Die Konzentrationen an HDL-Cholesteroll blieben im Beobachtungszeitraum unverändert (Fig. 3b). Nur vor Behandlungsbeginn gab es Differenzen zwischen den Gruppen, die jedoch hinsichtlich des Behandlungseffektes keine Bedeutung hatten.
- Der Anstieg der LDL-Cholesterolkonzentration (Fig. 3c), wie er in der Kontrollgruppe zu beobachten war, konnte durch die SMP-Behandlung zwar nicht verhindert werden,

er fiel jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe geringer aus (n.s.).

- In der Gruppe der mit SMP behandelten Tiere war eine Tendenz zur Absenkung der Triglyzeridkonzentrationen (Fig. 3c) erkennbar.

Entzündungsparameter

- Die Entzündungsparameter C-reaktives Protein (Fig. 3d) und Leukozytenzahl veränderten sich unter den Therapien im Beobachtungszeitraum nicht.

Ergebnisse der oralen Glucosetoleranztests:

- Die Verläufe von Blutglucose und Insulinkonzentrationen während des oralen Glucosetoleranztestes (oGTT) der Gruppen vor Behandlung waren vergleichbar (Fig. 4a und 4b).
- Nach 3 Wochen Behandlung waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich Verlauf und Überschreitungsflächen von Blutglucose und Insulin nachweisbar (Fig. 5a und b).
- Nach 6 Wochen Behandlung stieg die Blutglucose der SMP Gruppe im GTT deutlich geringer an und nach 120 min Beobachtungszeit fiel sie auf ein signifikant niedrigeres Niveau im Vergleich zur Kontrollgruppe ab. (Fig. 6a und b).

Analyse der Blutglucosekurven (BG, mmol/l) der GTT vor und nach 6 Wochen Therapie, Mittelwert \pm SD (*p<0,05 vs. Kontrolle):

Tabelle 2

Gruppe	Parameter	Vor Behandlung	Nach 6 Wochen
SMP	BG-10 min	4,94 \pm 0,69	5,29 \pm 0,79
	BG max.	11,64 \pm 0,75	12,61 \pm 2,10
	BG 120 min	7,95 \pm 1,27	8,02 \pm 1,42*
Kontrolle	BG-10 min	4,84 \pm 1,17	5,62 \pm 0,59
	BG max.	11,99 \pm 2,03	14,25 \pm 1,58
	BG 120 min	8,08 \pm 2,14	10,22 \pm 2,19

- Die Glucosetoleranz nach 6 Wochen Behandlung, gemessen als Glucoseüberschreitungsfläche (G-AUC) im GTT, war in der mit SMP behandelten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verbessert. Während im Beobachtungszeitraum die G-AUC in der Kontrollgruppe zunahm, war sie in der SMP behandelten Gruppe vergleichbar mit der vor Behandlungsbeginn.

Auswertung der reaktiven G-AUC 0-120 min (mmol x min/l) vor und nach 6 Wochen Behandlung, Mittelwert \pm SD ($p < 0,05$ VS. Kontrolle):

Tabelle 3

Gruppe	Vor Behandlung	Nach 6 Wochen
SMP	570 \pm 75	569 \pm 145
Kontrolle	597 \pm 124	780 \pm 138

Tabelle 4: Vergleich ausgewählter Parameter von Patienten und WOK.W-Ratten

Parameter	WOK.W-Ratte	MENSCH
Fettsucht	+++ ¹	+++
Hypertriglyceridämie	+++	+++
Hypercholesterinämie	+	++ ²
Dyslipoproteinämie	++	+++
Vermindertes HDL-Cholesterin	+ ³	++
Hyperleptinämie	+++	+++
Glucoseintoleranz	++	+++
Insulinresistenz	++	+++
Hyperinsulinämie	++	++
Hypertonie	+	+++

1: +++ = sehr stark ausgeprägt, 2:++ = stark ausgeprägt, 3:

+ = vorhanden

Die obenstehende Tabelle verdeutlicht, warum die WOK.W-Ratte ein höchst geeignetes Tiermodell für das metabolische Syndrom beim Menschen ist.

Pankreas-Morphometrie

Die untersuchten Pankreata wurden im Alter von 16 Wochen, d.h. nach einer Behandlungsperiode von 12 Wochen, entnommen. Die Pankreata wurden in Paraffin eingebettet und mit einer Schnittdicke von 7 μ m geschnitten. Jeder zehnte Schnitt wurde entweder mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt (zur Darstellung des Inselvolumens und zur Bewertung einer Entzündung oder mit Anti-Insulin-Antikörpern (zur Darstellung des β -Zellvolumens) inkubiert. Zur Bewertung einer Entzündung (Insulitis) wurden 15 Inseln ausgezählt. Die immunhistochemische Reaktion wurde mit APAAP visualisiert (rot gefärbt). Die morphometrische Bewertung der Verteilung der Inselzellen und der Insulin bildenden β -Zellen im Vergleich zu exokrinen Zellen, Bindegewebe und Gefäßen, erfolgte durch Auszählen von 40.000 Punkten eines Netzes, das über das über dem Präparat liegt. Jeweils vier Tiere aus jeder Gruppe wurden bearbeitet.

Tabelle 5: Ergebnisse der immunohistochemischen Untersuchung der Pankreata

	Inselvolumen	β -Zellvolumen	Non β -Zellvolumen
Kontrolle (n=8)	1,12 \pm 0,06 (1,00-1,53)	0,98 \pm 0,02 (0,86-1,06)	0,14 \pm 0,05 (0,02-0,47)
SMP (n=7)	0,79 \pm 0,12 (0,41-1,21)	0,63 \pm 0,10 (0,27-0,86)	0,17 \pm 0,04 0,00-0,36
P (zur Kontrolle)	< 0,01	< 0,005	Nicht signifikant

Die Pankreas-Morphometrie der WOK.W-Ratten zeigte, dass für den Hyperinsulinismus ein morphologisches Korrelat gefunden werden konnte (siehe Tabelle 5 oben). Dies äußerte sich in einer Vermehrung des β -Zellvolumens, dem Auftreten kleiner β -Zellhaufen im exokrinen Pankreas, dem Nachweis von β -Zellen in den Epithelien des Pankreasgangs (Hinweis auf eine

Neogenese) und einer Erhöhung der β -Zellmitosezahl, die ursächlich an der Entwicklung des Hyperinsulinismus beteiligt sind. Die nachgewiesene Morphologie spricht für eine erhöhte Anforderung an dieses Organ (z.B. durch die Zunahme metabolisierbarer Energie), die partiell durch eine Zellvermehrung kompensiert wurde.

Durch die Applikation von Molkenpermeat im Trinkwasser wird der Anstieg des β -Zellvolumens verhindert bzw. nach einer Behandlungsperiode von 12 Wochen signifikant vermindert.

Obwohl Molke hochenergetisch ist, wurde bei keinem der untersuchten Tiere das Auftreten einer Insel- und/oder β -Zell-selektiven Entzündung (Insulitis) erkennbar.

Untersuchung von Seruminsulinspiegeln in WOK.W-Ratten

Die Untersuchung der Seruminsulinspiegel bei behandelten Ratten zeigten, dass diese über dem Behandlungszeitraum keine Erhöhung oder eine verminderte Erhöhung des Seruminsulinspiegels aufwiesen, wenn sie mit Kontrollratten verglichen wurden.

Tabelle 6: Seruminsulinwerte (ng/ml) behandelter und unbehandelter WOK.W-Ratten im Vergleich zu altersidentischen Kontrollen.

Gruppe	8 Wo	16 Wo	P
Kontrolle	3,61 \pm 0,24	6,12 \pm 0,61	<0,01
SMP	3,77 \pm 0,36	4,47 \pm 0,64	Nicht signifikant

Im Beobachtungszeitraum wird die Zunahme n der Glucoseintoleranz durch die Behandlung mit SMP verhindert.

- Die Insulinausschüttung während des oralen Glucosetoleranztestes (gemessen als Insulin-Überschreitungsfläche; I-AUC) war nach 6 Wochen Behandlung in der Gruppe der SMP behandelten Tiere am höchsten.
- Die Insulinausschüttung im oGTT wurde nach 6 Wochen SMP Behandlung am besten stimuliert. Das freigesetzte Insulin führte jedoch nur in der SMP Gruppe zur signifikanten Absenkung der Blutglucose im oGTT.

Tabelle 7: Analyse der reaktiven I-AUC 0-120 min (ng x min/l), mean (Mittelwert) \pm SD (Standartabweichung):

Gruppe	Vor Behandlung	Nach 6 Wochen
SMP	578 \pm 667	897 \pm 120
Kontrolle	711 \pm 664	745 \pm 506

Die β -Zellen des Pankreas der Tiere aus der SMP Gruppe waren nach 6 Wochen Behandlung am besten in der Lage, auf den Glucosereiz zu reagieren. Die Tiere waren darüber hinaus weniger Insulin-resistent.

Blutglucose- und Laktat-Tagesprofile:

- Die Blutglucosetagesprofile zeigen zu den Zeitpunkten vor und nach 6 Wochen Behandlung keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Fig. 7 und 8), wobei jedoch die Blutglucosekonzentrationen der 6 Wochen mit SMP behandelte Gruppe im Tagesverlauf am niedrigsten ausfielen.
- Das Laktat-Tagesprofil zeigt zwischen den Gruppen zu einigen Zeitpunkten signifikante Differenzen. Eine Laktazidose konnte jedoch zu jedem Zeitpunkt ausgeschlossen werden (Fig. 7 und 8). Die höheren Laktatkonzentrationen vor Behandlungsbeginn werden als Stressreaktion gedeutet, da ein Gewöhnungseffekt der

Tiere an die Blutentnahmen zu diesem Zeitpunkt noch nicht eingetreten sein konnte.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verwendung von Molkepermeat zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe oder Behandlung von Symptomen des Metabolischen Syndroms oder des Typ 2-Diabetes oder Folgeerkrankungen davon bei einem Säuger.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die Symptome ausgewählt sind aus Glucoseintoleranz oder Insulinresistenz.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die Folgeerkrankungen ausgewählt sind aus Arteriosklerose, Koronarinsuffizienz, arteriellen Verschlusskrankheiten, Myokardinfarkt, Xanthomen, Bauchbeschwerden, Milz/Lebervergrößerung, Pankreatitis, Netzhaut-Lipämie, Schlaganfall oder Niereninsuffizienz.
4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das Molkepermeat Süßmolkepermeat ist.
5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1-4, wobei das Molkepermeat Lactose-reduziert ist.
6. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Zusammensetzung mikroverkapselt ist.
7. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die Zusammensetzung in einer oralen Darreichungsform ausgebildet ist.
8. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die orale Darreichungsform eine Lutschtablette, Pulver, Granulat, Sirup oder Saft ist.

9. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei die Zusammensetzung ferner einen Zusatzstoff von Lebensmitteln ist.
10. Verwendung gemäß Anspruch 9, wobei die Lebensmittel diätetische Lebensmittel oder Nahrungsergänzungsmittel sind.
11. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei die Zusammensetzung ferner pharmazeutisch annehmbare Zusatzstoffe und/oder Trägermaterialien umfasst.
12. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 wobei der Säuger ein Mensch ist.
13. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei das Molkepermeat hydrolysiert ist.
14. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei das Molkepermeat teilhydrolysiert ist.

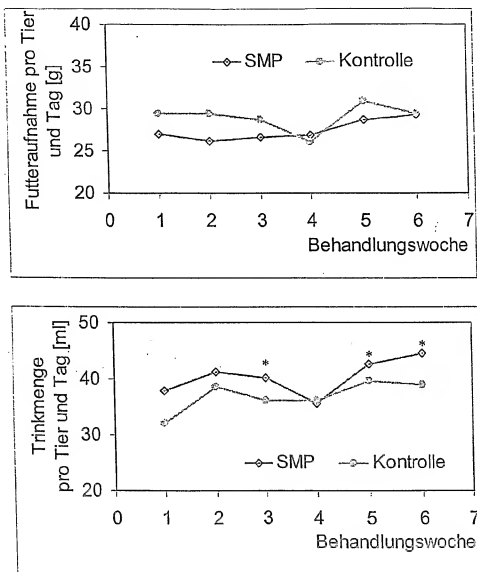
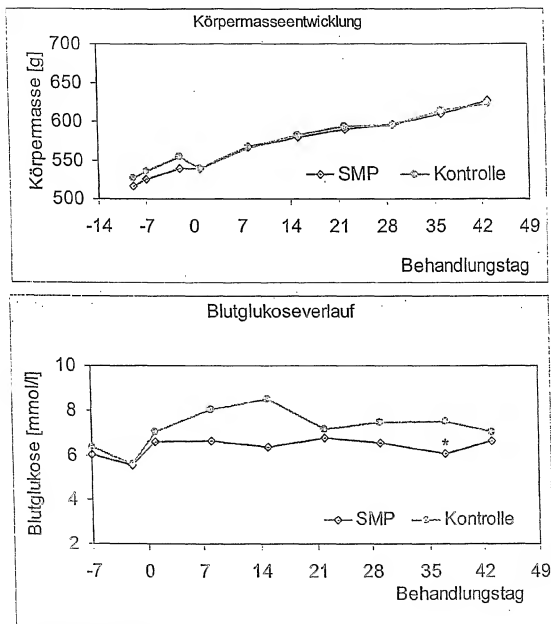
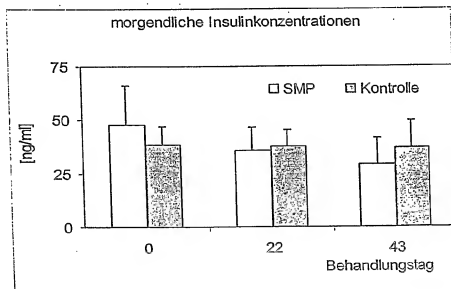
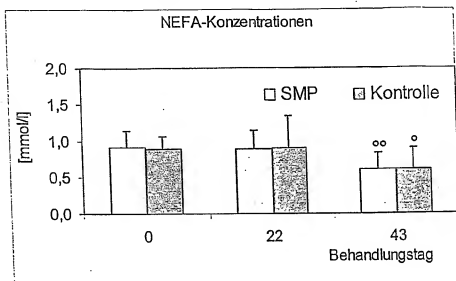
Fig. 1: Futteraufnahme und Trinkmenge im Beobachtungszeitraum* $p < 0.05$ vs. Kontrolle

Fig. 2: Körpermasse und Blutglukosekonzentration im Beobachtungszeitraum (7 Tage vor Behandlungsbeginn bis zu 42 Tagen Behandlung)



* $p < 0.05$ vs. Kontrolle

Fig. 3a: Konzentration von NEFA (non-esterified-fatty-acids) und Insulin vor Behandlungsbeginn, nach 3 Wochen und nach 6 Wochen Behandlung mean \pm SD



[°] $p < 0.05$ vs. Tag 0

^{°°} $p < 0.01$ vs. Tag 0

Fig. 3b: Konzentration von Gesamt- und HDL-Cholesterol vor Behandlungsbeginn, nach 3 Wochen und nach 6 Wochen Behandlung, mean \pm SD

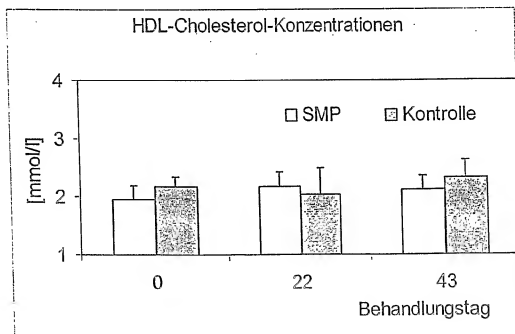
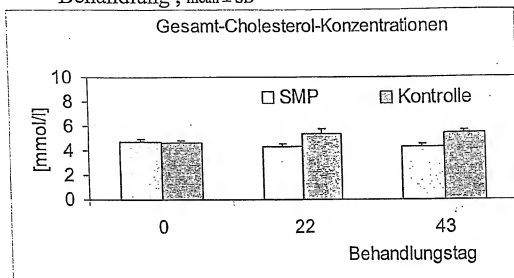


Fig. 3c: Konzentrationen von LDL-Cholesterol und Triglyzeriden vor Behandlungsbeginn, nach 3 Wochen und nach 6 Wochen Behandlung

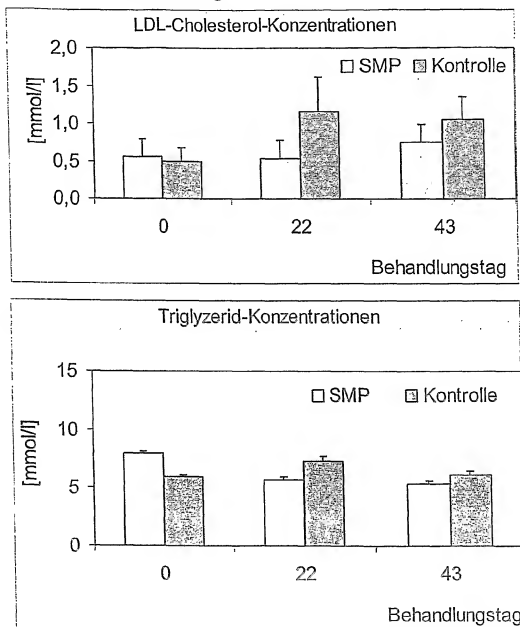


Fig. 3d: Konzentrationen von C-reaktivem Protein vor Behandlungsbeginn, nach 3 Wochen und nach 6 Wochen Behandlung, mean \pm SD

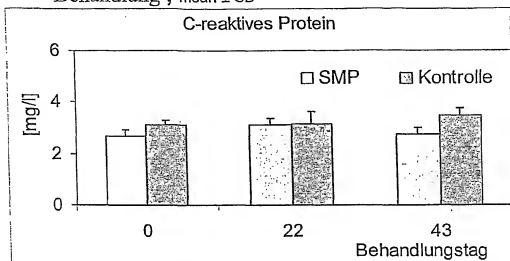


Fig. 3e: Leukozythenzahl im Beobachtungszeitraum von 6 Wochen

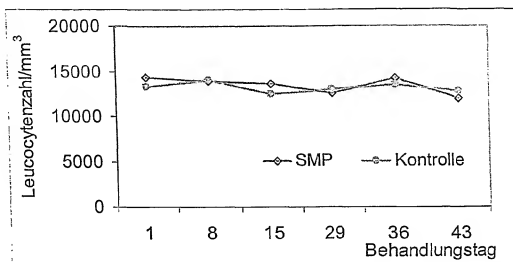


Fig. 4a: Blutglukoseverlauf im oGTT und Glukose-Überschreitungsflächen vor Behandlungsbeginn

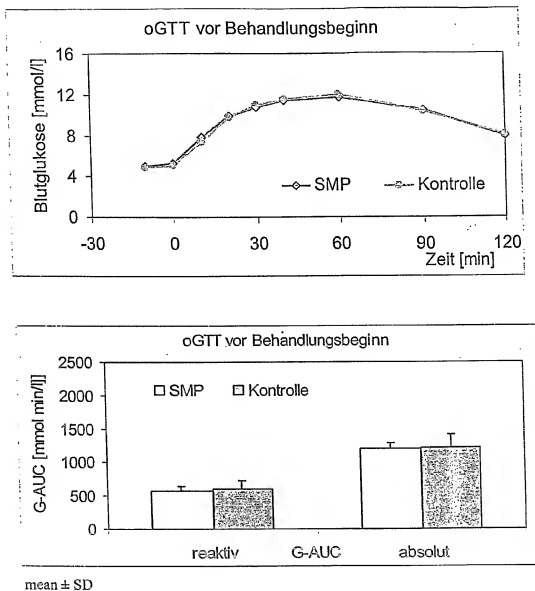
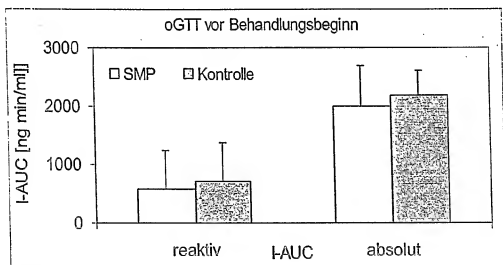
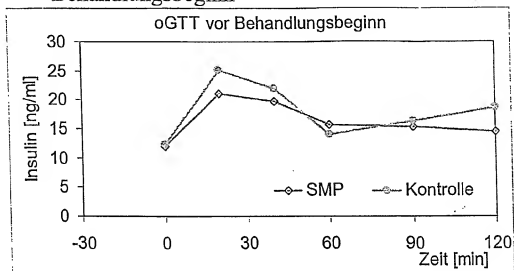
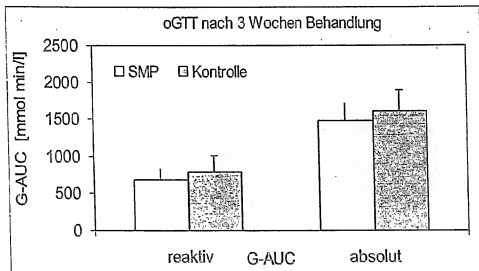
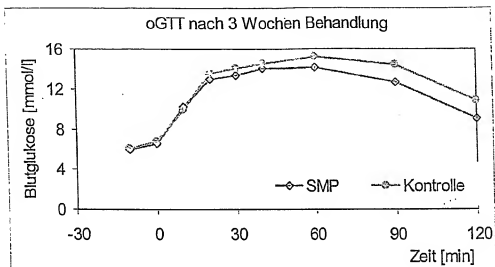


Fig. 4b: Verlauf der Insulinkonzentrationen im oGTT und Insulin- Überschreitungsflächen vor Behandlungsbeginn



mean \pm SD

Fig. 5a: Blutglukoseverlauf im oGTT und Glukose-Überschreitungsflächen nach 3 Wochen Behandlung



mean \pm SD

Fig. 5b: Verlauf der Insulinkonzentrationen im oGTT und Insulin-Überschreitungsflächen nach 3 Wochen Behandlung

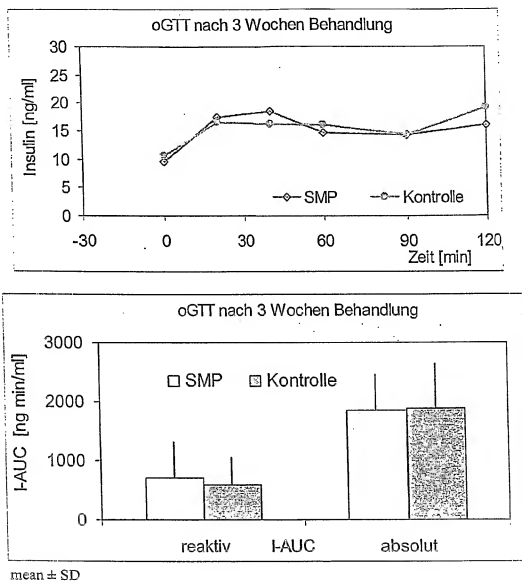
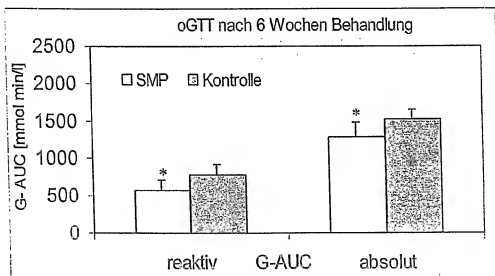
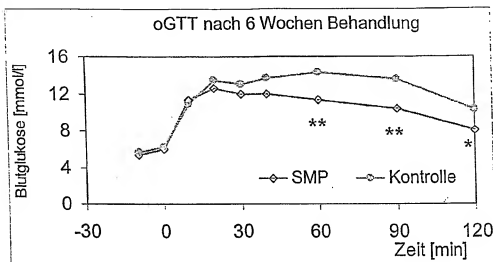


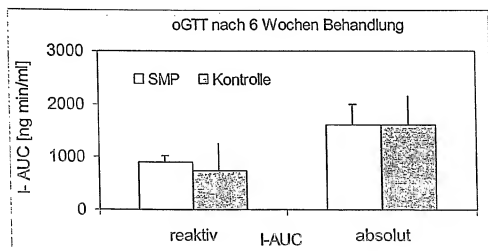
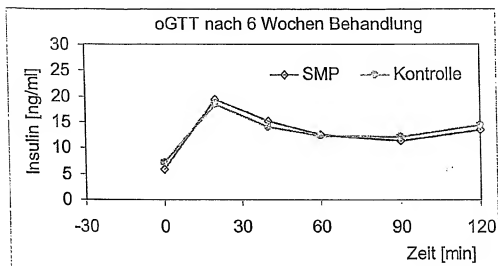
Fig. 6a: Blutglukoseverlauf im oGTT und Glukose-Überschreitungsflächen nach 6 Wochen Behandlung



mean \pm SD * $p < 0.05$ vs. Kontrolle

** $p < 0.01$ vs. Kontrolle

Fig. 6b: Verlauf der Insulinkonzentrationen im oGTT und Insulin-Überschreitungsflächen nach 6 Wochen Behandlung



mean \pm SD

Fig. 7 : Blutglukose- und Laktat-Tagesprofil vor Behandlungsbeginn

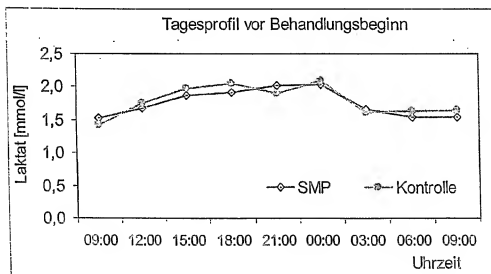
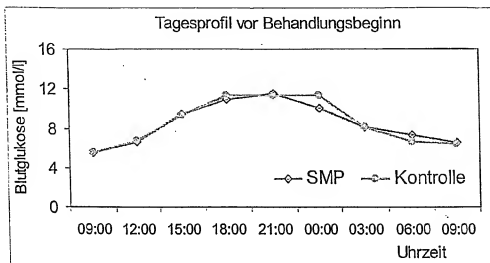
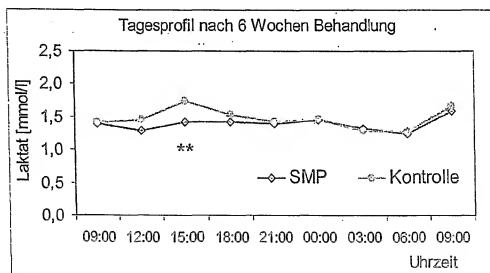
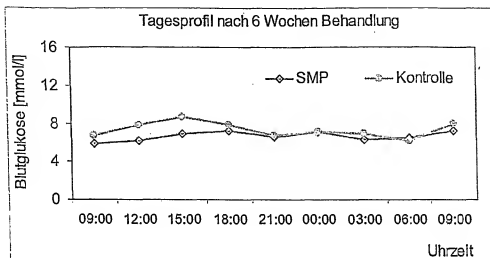


Fig. 8 : Blutglukose- und Laktat-Tagesprofil nach 6 Wochen Behandlung



** p<0.01 vs. Kontrolle

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
 PCT/EP2004/007690

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

 IPC 7 A61P3/06 A61P3/10 A61P1/00 A61P9/00 A61P9/12
 A61K35/20 A61K31/19 A61K31/7016

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/011263 A (ELSTNER ERICH ; KRAUSKOPF JOBST (DE); S K ENTPR GMBH (DE)) 13 February 2003 (2003-02-13) page 5, paragraph 2 page 6, paragraph 3 - paragraph 4; claims	1, 3-14
X	DE 101 35 493 A (KRAUSKOPF JOBST) 30 January 2003 (2003-01-30) paragraph '0011! - paragraph '0012!; claims	1, 3-14
X	US 6 399 140 B1 (HARJU MATTI ET AL) 4 June 2002 (2002-06-04) column 2, line 9 - line 16; examples	1, 3, 4, 11, 13, 14
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 November 2004

Date of mailing of the international search report

30/11/2004

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2260 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Langer, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/007690

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/118662 A1 (BASTIAN ERIC DOUGLAS ET AL) 26 June 2003 (2003-06-26) paragraphs '0006!, '0012! - '0014!; claims; table 1 -----	1-4,7-14
X	US 2003/004095 A1 (REIMER RAYLENE ALISON ET AL) 2 January 2003 (2003-01-02) paragraphs '0004!, '0014!, '0015!, '0030! - '0035!, '0057!, '0058!; claims -----	1,2,4-14
X	KAWASE M ET AL: "EFFECT OF ADMINISTRATION OF FERMENTED MILK CONTAINING WHEY PROTEIN CONCENTRATE TO RATS AND HEALTHY MEN ON SERUM LIPIDS AND BLOOD PRESSURE" JOURNAL OF DAIRY SCIENCE, AMERICAN DAIRY SCIENCE ASSOCIATION. CHAMPAIGN, ILLINOIS, US, vol. 83, no. 2, February 2000 (2000-02), pages 255-263, XP000926924 ISSN: 0022-0302 Abstract -----	1,3-5,7, 8,11-14
X,P	WO 2004/009070 A (KRAUSKOPF JOBST ; S K ENTPR GMBH (DE); SOWADA CHRISTIAN (DE)) 29 January 2004 (2004-01-29) the whole document -----	1-14
X,P	WO 03/105882 A (NOVARTIS NUTRITION AG ; AURIU NICOLAS (CH); BEER MICHAEL (CH)) 24 December 2003 (2003-12-24) the whole document -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
 PCT/EP2004/007690

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03011263	A	13-02-2003	DE 10135494 A1	06-11-2003
			WO 03011263 A2	13-02-2003
			EP 1414523 A2	06-05-2004
			US 2004214892 A1	28-10-2004
DE 10135493	A	30-01-2003	DE 10135493 A1	30-01-2003
			WO 03011309 A2	13-02-2003
			EP 1408992 A2	21-04-2004
US 6399140	B1	04-06-2002	FI 980324 A	13-08-1999
			AU 2425899 A	30-08-1999
			CA 2319728 A1	19-08-1999
			DE 69919520 D1	23-09-2004
			EP 1061811 A1	27-12-2000
			WO 9940798 A1	19-08-1999
			JP 2002502619 T	29-01-2002
US 2003118662	A1	26-06-2003	NONE	
US 2003004095	A1	02-01-2003	AU 1516301 A	04-06-2001
			EP 1235585 A2	04-09-2002
			WO 0137850 A2	31-05-2001
WO 2004009070	A	29-01-2004	DE 10233229 A1	12-02-2004
			WO 2004009070 A1	29-01-2004
WO 03105882	A	24-12-2003	WO 03105882 A1	24-12-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/007690

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
IPK 7	A61P3/06 A61K35/20	A61P3/10 A61K31/19
	A61P1/00 A61K31/7016	A61P9/00 A61P9/12
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 03/011263 A (ELSTNER ERICH ; KRAUSKOPF JOBST (DE); S K ENTPR GMBH (DE)) 13. Februar 2003 (2003-02-13) Seite 5, Absatz 2 Seite 6, Absatz 3 - Absatz 4; Ansprüche -----	1,3-14
X	DE 101 35 493 A (KRAUSKOPF JOBST) 30. Januar 2003 (2003-01-30) Absatz '0011! - Absatz '0012!; Ansprüche -----	1,3-14
X	US 6 399 140 B1 (HARJU MATTI ET AL) 4. Juni 2002 (2002-06-04) Spalte 2, Zeile 9 - Zeile 16; Beispiele -----	1,3,4, 11,13,14
X	US 2003/118662 A1 (BASTIAN ERIC DOUGLAS ET AL) 26. Juni 2003 (2003-06-26) Absätze '0006!, '0012! - '0014!; Ansprüche; Tabelle 1 -----	1-4,7-14
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/>	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/>
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhafte erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen in Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgestellt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>** Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>**Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nachvollziehbar ist</p> <p>*A* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
23. November 2004		30/11/2004
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5018 Patentaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Befolmächtigter Bediensteter Langer, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/007690
C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^{a)}	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	US 2003/004095 A1 (REIMER RAYLENE ALISON ET AL) 2. Januar 2003 (2003-01-02) Absätze '0004!', '0014!', '0015!', '0030! - '0035!', '0057!', '0058!; Ansprüche -----	1,2,4-14
X	KAWASE M ET AL: "EFFECT OF ADMINISTRATION OF FERMENTED MILK CONTAINING WHEY PROTEIN CONCENTRATE TO RATS AND HEALTHY MEN ON SERUM LIPIDS AND BLOOD PRESSURE" JOURNAL OF DAIRY SCIENCE, AMERICAN DAIRY SCIENCE ASSOCIATION. CHAMPAIGN, ILLINOIS, US, Bd. 83, Nr. 2, Februar 2000 (2000-02), Seiten 255-263, XP000926924 ISSN: 0022-0302 Abstract -----	1,3-5,7, 8,11-14
X,P	WO 2004/009070 A (KRAUSKOPF JOBST ; S K ENTPR GMBH (DE); SOWADA CHRISTIAN (DE)) 29. Januar 2004 (2004-01-29) das ganze Dokument -----	1-14
X,P	WO 03/105882 A (NOVARTIS NUTRITION AG ; AURIOLU NICOLAS (CH); BEER MICHAEL (CH)) 24. Dezember 2003 (2003-12-24) das ganze Dokument -----	1-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abkürzungen

PCT/EP2004/007690

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03011263 A	13-02-2003	DE 10135494 A1 WO 03011263 A2 EP 1414523 A2 US 2004214892 A1	06-11-2003 13-02-2003 06-05-2004 28-10-2004
DE 10135493 A	30-01-2003	DE 10135493 A1 WO 03011309 A2 EP 1408992 A2	30-01-2003 13-02-2003 21-04-2004
US 6399140 B1	04-06-2002	FI 980324 A AU 2425899 A CA 2319728 A1 DE 69919520 D1 EP 1061811 A1 WO 9940798 A1 JP 2002502619 T	13-08-1999 30-08-1999 19-08-1999 23-09-2004 27-12-2000 19-08-1999 29-01-2002
US 2003118662 A1	26-06-2003	KEINE	
US 2003004095 A1	02-01-2003	AU 1516301 A EP 1235585 A2 WO 0137850 A2	04-06-2001 04-09-2002 31-05-2001
WO 2004009070 A	29-01-2004	DE 10233229 A1 WO 2004009070 A1	12-02-2004 29-01-2004
WO 03105882 A	24-12-2003	WO 03105882 A1	24-12-2003